

## 気道分泌亢進の病態と治療

東京女子医科大学 医学部 第一内科学

コンドウ ミツコ タマオキ ジュン ナガイ アツシ  
近藤 光子・玉置 淳・永井 厚志

(受理 平成 16 年 1 月 19 日)

## Pathophysiology and Treatment of Airway Hypersecretion

Mitsuko KONDO, Jun TAMAOKI and Atsushi NAGAI

Department of Medicine I, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Excessive sputum due to airway hypersecretion is one of the common symptoms in respiratory diseases such as asthma and bronchiectasis. Airway secretion is mainly composed of mucin from airway goblet cells and submucosal glands and water through ion transport in airway epithelial cells. Although airway secretion plays an important role in defense mechanism, the increase in intraluminal mucus may lead to the impairment of mucociliary clearance and airway obstruction. Airway secretion is stimulated by autonomic nervous system and a variety of chemical mediators, but these mechanisms are different under individual conditions. It is thus important to select mucoregulating drugs after understanding the pathophysiology of hypersecretion. Recent evidence suggests that goblet cell hyperplasia and mucin overproduction are associated with Th2 cytokines such as IL-13, EGF-receptor, and Ca activated Cl channels. The new therapeutic approach based on the evidence could be developed in the future.

**Key words:** sputum, mucociliary clearance, goblet cell hyperplasia, mucin, IL-13

## はじめに

気道を覆う粘液層は外界と交通する呼吸器系において、病原体や刺激性物質から守るためのバリアーとして作用するのみならず、気道における炎症や感染に関与している。生理的な気道分泌物は1日に50~100ml 産生されるといわれ、再吸収や呼吸による蒸発により声門に達する量は1日に10ml ほどで、無意識のうちに嚥下されている。

一方、下気道由来の過剰な分泌物が喀出された喀痰は、咳とならび呼吸器疾患において最も頻度の高い症候の一つである。喀痰量の増加や喀出困難は日常生活の障害となるのみならず、気道感染の助長や閉塞性換気障害、時に粘液栓を形成して無気肺や窒息死の原因ともなる。特に、気管支喘息、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎や気管支拡張症などの慢性気道疾患においては気道分泌亢進が観察され、その対策が臨床上重要である。

本稿では下気道の気道分泌亢進の病態生理を中心に解説し、最近の研究の進歩を紹介する。

## 1. 気道分泌物の構成成分

気道分泌物の構成成分は、①気道上皮杯細胞、粘膜下腺由来の粘液糖蛋白(ムチン)、②剝離または遊走した細胞成分(好中球や好酸球、マクロファージ、上皮細胞、腫瘍細胞など) およびそれより遊離したDNA やエラスターゼなどの物質、③滲出、漏出したアルブミンなどの血漿由来の蛋白、④細菌やウイルスなどの病原体や塵埃、⑤電解質、⑥分泌型IgA、ラクトフェリン、リゾチーム、ディフェンシン、secretory leukocyte elastase inhibitor (SLPI) などの感染防御物質、⑦サーファクタントやサーファクタント蛋白(SPA) などである。

生化学的には水分が最も多く(84~94%)、その他には灰分(0.7~1.1%)、蛋白(1~5%)、炭水化物(0.9~1.1%)、脂質(0.8~3.1%) から成っている<sup>1)</sup>。

## 2. 粘液線毛輸送系

気道液は気腔面において深さ2~5 $\mu$ m の気道液層を形成しており、粘弾性の高いゲル層と、水分量の多いゾル層(periciliary layer) により粘膜表面を被



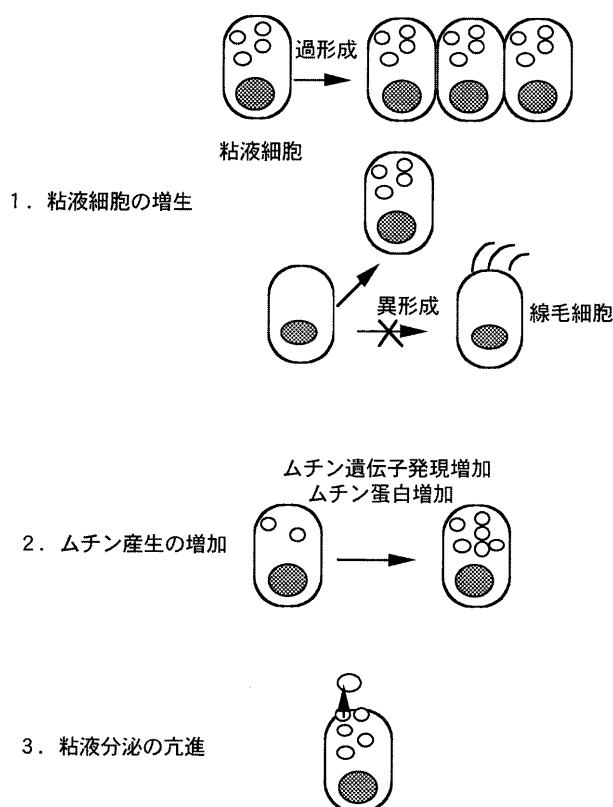


図3 粘液産生亢進のメカニズム

道壁内に広く分布し、腺房部と、分泌液を気道内腔に導く導管部から成る。腺房部には粘液細胞と漿液細胞がみられ、前者は酸性糖蛋白と中性糖蛋白を、後者は中性糖蛋白、イオン、水分、免疫グロブリン、リゾチーム、ラクトフェリン、secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) などの防御因子を分泌する。粘膜下腺の肥大、増生は慢性気管支炎や気管支喘息において観察される。

通常、気道分泌物は杯細胞と粘膜下腺から1:40の比率で由来すると推測されているが、杯細胞過形成が生ずると相対的に杯細胞由来の分泌物が増加してくる。過剰な粘液は3つの要因から由来すると考えられている。すなわち、①杯細胞過形成(異形成)や粘膜下腺の肥大増生、②ムチン遺伝子(MUC)、ムチン蛋白の発現亢進による粘液産生の亢進、③粘液細胞や粘膜下腺の貯留した粘液顆粒からの分泌亢進、である(図3)<sup>5)</sup>。

ムチン遺伝子はこれまで12種類が明らかにされておりMUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6はchromosome 11p15に存在し、ゲル形成性の分泌型ムチンである。これに対しMUC1, MUC4, MUC12, MUC13は膜貫通型、非分泌型ムチンである<sup>6)</sup>。気道

上皮細胞において多く発現しているムチンはMUC5ACであり、気管支喘息時の杯細胞過形成や、マウスのアレルギー喘息モデルでさらに増加することから、杯細胞増生の指標とされている。

近年、杯細胞のムチン産生がTh2サイトカインであるIL-4, -9, -13により亢進することやEGF受容体を介していることが明らかになっている(後述)。

#### 4. 自律神経による調節機序

粘膜下腺、杯細胞からの粘液分泌は、いずれも自律神経系によって支配されており、気道炎症をはじめとする種々の病態下においては、近傍の炎症細胞から遊離されるケミカルメディエーターによる影響を受ける。自律神経は交感神経と副交感神経、非アドレナリン非コリン作動性神経や知覚神経C線維といった神経系の関与が認められている。例えば、副交感神経が興奮すると神経線維末端よりアセチルコリンが遊離され、これが粘膜下腺および杯細胞のムスカリン受容体を刺激し、分泌亢進が生ずる<sup>7)</sup>。

#### 5. 気道分泌亢進の原因

気道分泌の亢進は喀痰の増加を招く。その原因として、①喫煙、塵埃、大気汚染物質などの吸入、②細菌、ウイルスなどの病原体による気道感染、③アレルギーや気道炎症に関わるケミカルメディエーター、④自律神経系の異常、⑤肺うっ血や肺水腫による漏出液の増加、⑥気管支肺胞上皮癌のような腫瘍細胞からの産生が挙げられる。

#### 6. 分泌亢進を有する疾患

##### 1) 急性気管支炎、肺炎、肺化膿症

急性気管支炎、肺炎、肺化膿症は、細菌やウイルスによる気道および肺の急性感染症であり、発熱、咳、痰を主症状とする。肺化膿症では病変内に空洞が形成されると膿性痰が増加する。黄色ブドウ球菌や肺炎桿菌感染は気道粘膜に強い傷害をもたらし、線毛の脱落や上皮細胞の剥離による粘液線毛輸送の低下を引き起こす。また、インフルエンザウイルスをはじめ多くのウイルスは気道内に吸入されると、上皮細胞内に侵入し増殖するため、やがて広範な粘膜障害が惹起され有効な粘液線毛輸送は破綻することとなる。

一方、グラム陰性桿菌の細胞壁より遊離されるリポポリサッカライドであるエンドトキシンは、好中球を主体とする炎症細胞を局所に遊走集積させる。好中球は活性化して、種々のケミカルメディエーターや活性酸素、好中球エラスターゼなどを放出する。これらはいずれも粘膜下腺や杯細胞からの粘液

分泌，気道上皮細胞における水分分泌を促進し，気道分泌の亢進を招く。

## 2) 慢性気管支炎

慢性気管支炎の主病変は，病理学的には粘膜および粘膜下組織にあり，喫煙や大気汚染物質の吸入による気道粘膜への慢性的な刺激が原因で粘膜下腺の肥大と過形成，杯細胞の増加，線毛の脱落，異常線毛の出現などが観察される。このような形態異常のもとでは痰量は増加しかつ粘稠となるため，患者は痰の喀出困難を訴えることが多い。感染を起こしていない場合は喀痰の性状は粘液性痰であり，急性増悪時には膿性または粘膿性となる。

## 3) 気管支喘息

喘息患者では発作時に喀痰のみられることが多く，慢性喘息になるにつれてその頻度は増す。性状は一般的に粘液性のことが多いが，好酸球を多数含む喀痰では膿性を呈することもある。喀痰は分泌細胞由来の他，血清成分が多く占め，特にアルブミンは痰の粘稠性を増す原因となる。また喘息発作時には呼吸困難とともに粘稠な痰を喀出する例もみられ，重積発作で死亡した患者の剖検肺では，多量の粘稠痰が末梢気道に充満し気道内腔を栓塞している像が観察される。慢性喘息では杯細胞の過形成や気管支腺の肥大が著明である。特に杯細胞過形成は末梢気道での変化が強く，粘液線毛輸送系の原因となる。

一方，喘息患者の一部には，唾液状で比較的粘稠度が低く，1日の喀出量が100mlを超えるブロンコレアという特殊型を認めることがある。その成因としてClイオン輸送亢進による水分分泌や粘膜下腺の肥大が関係している<sup>8)</sup>。

## 4) 気管支拡張症

気管支拡張症は，気道形成の異常による先天性のものと，気道感染による組織傷害が原因でその後に気管支が円柱状や嚢状に非可逆的に拡張している状態のものがあリ，持続的あるいは間欠的な痰の喀出を示す。気道感染が加わり症状が増悪した場合には，多量の喀痰とともに発熱，胸痛，息切れ，血痰などがみられる。したがって，本症における痰量増加の機序は，気道局所の感染防御機構の破綻を背景にした慢性難治性気道感染が反復したことで，二次的な気道粘膜傷害である。特に痰の増量に関しては好中球が大きく関与しているため，痰の性状も多くは膿性を呈し粘稠となっている。また時に血痰が混じることもある。

線毛の構造異常に起因する primary ciliary dyskinesia (PCD；原発性線毛運動不全症) は粘液線毛輸送系の障害が存在するため気管支拡張を呈し慢性的に膿性痰が持続する。診断はサッカリネテストで気道粘膜のクリアランスの低下をみることや，採取した線毛上皮細胞上の線毛運動に異常，欠如を観察すること，電顕で線毛構造の特有な異常を確認すること，によりなされる。PCDは常染色体劣性遺伝による先天性疾患であるが，そのほかの遺伝形式をとることもある。その発症頻度は出生20,000～60,000人に1人といわれ，その約50%がKartagener syndrome (内臓逆位，気管支拡張症，慢性副鼻腔炎) を呈する。

本邦ではまれであるが，上皮細胞のClチャンネルの一つであるCFTRの異常である嚢胞線維症も気管支拡張症，慢性難治性気道感染症を来し，粘稠な膿性痰を喀出する。欧米の白色人種に多く，第7染色体長腕に存在するCF遺伝子の異常による常染色体劣性遺伝性疾患である。

## 5) びまん性汎細気管支炎

びまん性汎細気管支炎は，呼吸細気管支に炎症病変が起こり，これがやがて鼻腔から細気管支にいたる全気道に広範に拡がるため，胸部レントゲンやCTでびまん性の小粒状陰影を呈する原因不明の疾患である。肺機能検査で著明な閉塞性換気障害が認められる。喀痰はそのほとんどが膿性で粘稠度が高く，通常，喀出量はきわめて多い。しかし最近ではマクロライド系抗菌剤の少量長期使用による治療法により喀痰量を制御することが可能となり，死亡率も激減した。

本疾患における気道分泌亢進の機序は不明であるが，好中球を主体とする炎症細胞の関与が想定されている。また気道上皮細胞でのプロスタグランディン産生の増加に基づく水分分泌の亢進なども推測されている。さらに，好中球より遊離するエラスターゼや活性酸素は強い気道炎症をもたらし，粘膜を広範に傷害するため，粘液線毛輸送は著しく低下し気道内に分泌物が貯留しやすくなる。

## 6) 肺癌

肺癌では喀痰，特に血痰が初発症状であることがある。扁平上皮癌などの肺門型肺癌では胸部X線上で異常を認めなくても喀痰細胞診で悪性細胞が検出されることもある。従って40歳以上の喫煙者では常に癌を念頭に置く必要がある。肺癌により気道の閉塞が生じ，末梢に閉塞性肺炎を生ずると膿性痰が出

現する。また腫瘍組織が壊死に陥り、空洞を形成し気道と交通すると悪臭のある壊死物質を含む痰を咯出することがある。肺腺癌の特殊型である肺胞上皮癌では、癌細胞から粘液が多量に産生されブロンコレアを呈することがある。胸部X線上は肺炎様陰影を呈するので、感染の兆候がなく多量の粘液性痰が続くときには本疾患を疑う必要がある。

#### 7) 気管支胸膜瘻

膿胸の患者が多量に膿性痰を排出するようになった場合には、気管支胸膜瘻を疑う必要がある。胸部X線上ニボアの形成が認められる。また患側を高い位置にした姿勢をとると、胸腔内にある多量の貯留液が排出され気道閉塞や吸引性肺炎をもたらす危険性がある。

#### 8) 肺結核、非定型抗酸菌症

肺結核で喀痰の認められる頻度は10~20%程度である。経気道的に散布した病巣部からは痰の咯出が多くみられる。特に空洞病変を形成しているときは乾酪壊死部が灌注気管支に交通していることを示し、喀痰が出現しやすく、これらの痰では結核菌塗抹陽性であることが多い。一方、粟粒結核や結核性胸膜炎などでは痰のないことも多い。非定型抗酸菌では症状が肺結核より軽いことが多いが、時に空洞を形成し、多量の喀痰を伴う場合もある。

### 7. 気道分泌亢進に対する治療

#### 1) 去痰薬

気道分泌亢進に対する治療として、臨床的にしばしば用いられているものは去痰薬である。去痰薬は気道粘膜からの分泌を促し、あるいは喀痰を溶解することにより、咯出を容易にする薬剤と定義されている。しかし気道分泌の病態生理は疾患により異なっており、その病態に応じた治療を行うことが去痰には最も重要である。また、咳嗽は喀痰の排除機構であるので、中枢性鎮咳薬は使わないのが原則である。さらに重症例では体位ドレナージ、スクウィーピングなどの理学療法を併用する必要がある。

去痰薬の薬効評価は主に痰の出しやすさ、胸のつかえ感、咳の頻度や強度などの自覚症状を指標としている。客観的な指標として、痰の咯出量、呼吸機能検査、痰のレオロジカルな指標(粘弾性、曳糸性、粘着性、流動性、降伏値など)、痰の化学的組成(フコース、シアル酸、アルブミン、サーファクタントなど)、線毛輸送速度、アイソトープを用いたin vivoの粘液輸送速度などが測定されている。しかし、気道内での分泌物の正確な量やレオロジカルな変化を

測定できないこと、去痰薬を評価する良い動物モデルがないことなどから、客観的評価法を用いた薬効評価法は未だ確立されていない。

現在市販されている去痰薬は粘液溶解薬、粘液修復薬、気道分泌促進薬、粘膜潤滑薬に分類される<sup>9)</sup>。粘液溶解薬はN-アセチルシステインなどのシステイン製剤で気道粘液糖蛋白の線維を結びつけているジスルフィド結合を開裂させ、粘稠度を下げる薬剤である。しかしカルボシステインは粘液糖蛋白の糖鎖の組成を変化させる点で作用機序が異なり、粘液修復薬に分類される。最近発売されたフドステインも同系統の薬剤であるが、杯細胞過形成の阻害作用がある点に特色がある。気道分泌促進薬はプロモヘキシンで、粘液溶解作用も有する。粘膜潤滑薬はアンブロキソールで、サーファクタント分泌を亢進させることにより粘液線毛クリアランスを改善させる。

以上のように去痰薬は分泌物のレオロジーを変化させ、分泌を促進させる。臨床の間では喀痰の量(蓄痰して1日量を測定する)、外観(粘液性痰、膿性痰、漿液性痰)、容器を傾けてその流動性を観察するとよい。喀痰の粘稠度が高く、硬い痰には、hydrationを行い、粘液糖蛋白の産生を低下させ、水分分泌を刺激し、去痰薬もよい適応である。一方、ブロンコレア(唾液のように薄い漿液性痰が多量に出る病態、卵白様の外観をもつ)のように粘弾性が極端に低い場合、去痰薬は用いず、気道の水分分泌を押さえる方向での治療方針を立てる。

#### 2) 各種疾患における気道分泌の治療の選択

##### (1) 慢性気管支炎

喫煙や大気汚染物質による気道粘膜の慢性的刺激が原因で、特に粘膜下腺の肥大過形成、杯細胞の増加、線毛の異常がみられる。粘膜下腺の分泌は副交感神経により支配されており、分泌を抑制させる方法として抗コリン薬の投与が行われる。また粘稠な分泌物に対してカルボシステインなどの去痰薬の併用を行う。最近COPDの急性増悪の頻度が、去痰薬の少なくとも2ヵ月以上の投与により低下するというエビデンスが得られている<sup>10)</sup>。

##### (2) 気管支喘息

杯細胞の過形成、粘膜下腺の増加、血漿成分の透過性亢進、線毛運動の低下により粘液線毛クリアランスが障害されている。ステロイド、抗ヒスタミン薬、クロモグリク酸ナトリウム、抗ロイコトリエン薬は分泌抑制に作用し、喘息の過分泌に対し併用し

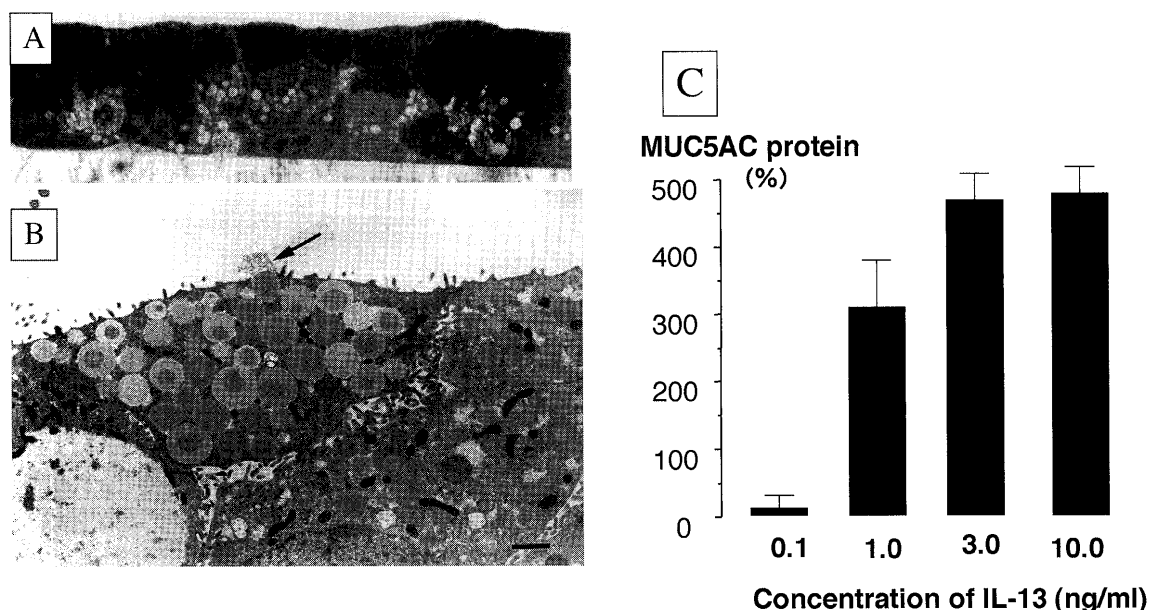


図4 IL-13によるモルモット培養気道上皮の杯細胞化

A: トリイジン青染色による顕微鏡写真. フィルター上に培養された上皮細胞のほとんどが杯細胞に分化している.  
 B: 電顕写真. 粘液顆粒からの exocytosis が認められる (矢印). Scale bar = 1μm  
 C: 培養気道上皮細胞からの MUC5AC 蛋白の産生. IL-13 の濃度依存性に MUC5AC の産生亢進を認める.

て用いる. 硬い粘稠な喀痰には水分補給と気道分泌促進薬などの去痰薬の投与を行う.

一方, 明らかなブロンコレア (1 日量 100ml 以上) を呈する場合は 20~30mg/日のプレドニンの内服を分泌が減少するまで投与し, 去痰薬は用いない<sup>8)</sup>.

### (3) びまん性汎細気管支炎, 気管支拡張症

膿性痰が多量に喀出される病態であり, 少量の 14 印環マクロライド長期投与と去痰薬の併用を行う<sup>11)</sup>. マクロライドは Cl イオン分泌と粘液分泌を抑制し, 抗炎症作用により分泌量の低下をもたらす. これで不十分なときは, インドメサシン吸入療法を試みてもよい. インドメサシンは PGE<sub>2</sub> 産生を抑制し, PGE<sub>2</sub> による Cl 分泌や粘液分泌の亢進を低下させる<sup>12)</sup>.

### (4) 肺胞上皮癌

ブロンコレアを呈する場合, インドメサシン吸入療法が有効との報告がある<sup>8)</sup>. 後述のように EGF 受容体阻害薬が過分泌にも有効である.

## 8. 気道分泌亢進の病態と治療に関する最近の話題

### 1) Th2 サイトカイン

近年, 気管支喘息の病態形成に Th2 サイトカインが深く関わっていることが明らかになっている. こ

れまで IL-4, -5, -9, -10, -11, -13 を過剰発現させたトランスジェニックマウスで粘液細胞増生が報告されている<sup>13)</sup>. これらは相互に作用して粘液細胞増生へと導くが, 現在, 最も強力かつ中心的な役割を果たしているのは IL-13 と考えられている. 抗原感作マウス喘息モデルにおいて IL-13 の抗体や sIL-13 Rα<sub>2</sub>-Fc など IL-13 を阻害すると杯細胞異形成が起こらない. IL-13 は気道上皮細胞における IL-4Rα と IL-13Rα<sub>1</sub> で複合体を形成する IL-13 受容体を介して作用し, その後の細胞内のシグナル伝達として転写因子の STAT-6 が関与している.

Kondo らは気道上皮細胞高分化誘導培養系を用いて, IL-13 が in vitro でも杯細胞増生をもたらすことをはじめに証明した<sup>14)</sup>. IL-13 で誘導された杯細胞の粘液顆粒は PAS/alcan blue 陽性で, exocytosis の機能も認め, また MUC5AC 蛋白も増加して成熟杯細胞を呈していた (図 4).

さらにこの系では線毛細胞への分化が阻害されること, 上皮の透過性が亢進していることも明らかになった. さらに, 最近 IL-13 により Na 吸収の抑制と刺激物質に対する Cl イオン輸送の亢進が起こることも報告され, 水分分泌の亢進をもたらすことが示された<sup>15)</sup>.

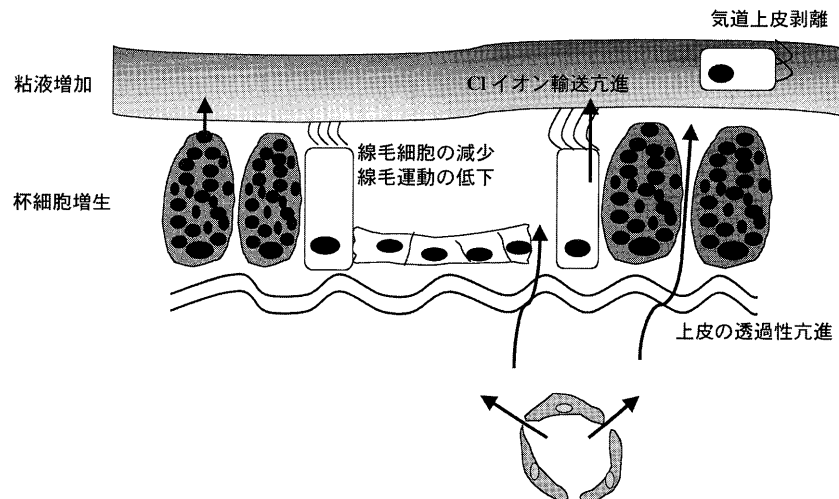


図5 IL-13による気道粘液線毛輸送系の障害

IL-13は杯細胞増生、イオン輸送亢進による水分分泌の増加、線毛細胞の分化抑制、線毛運動の障害、上細胞間の透過性の亢進などにより粘液線毛輸送系の障害を招く。

以上のようにIL-13は線毛細胞の減少と粘液細胞の増加、線毛運動の低下、上皮細胞間透過性の亢進による血清蛋白の気道内腔への漏出、水分分泌の増加をもたらし、気管支喘息における気道分泌亢進、粘液線毛クリアランスの低下に深く関わっていると考えられている(図5)。Th2サイトカイン阻害薬であるトシル酸スプラタストが杯細胞異形成を抑制することが報告されている<sup>16)</sup>。

現在、Th2サイトカイン特に、IL-13にターゲットとした阻害薬が過分泌治療ならびに、喘息治療薬として開発が進んでいる。

## 2) Ca-activated Cl channel (CLCA1)

マウスの抗原感作喘息モデルにおいて優位に発現する遺伝子を解析すると、gob-5というCLCA1が選択的に発現してくる<sup>17)</sup>。さらに、この遺伝子の発現を抑制すると粘液細胞の増加や気道過敏性が抑制され、またgob-5に相当するヒトのCLCA1遺伝子をNCI-H292の細胞にトランスフェクションすると、粘液産生の増加とMUC5ACの発現増加がもたらされる。実際、このClチャンネルは気管支喘息患者の気道上皮杯細胞に一致して発現が認められている<sup>18)</sup>。

Th2サイトカインのIL-4、-9、-13もCLCA1の発現を促すことが明らかになり、Th2サイトカインによるCLCA1の発現が粘液産生や杯細胞化と関連している可能性が示されている<sup>19)</sup>。

現在、CLCA1が新しい治療のターゲットとして、チャンネル阻害薬の開発が進行している。

## 3) EGF受容体

TakeyamaらはTGF $\alpha$ やLPS, oxidantなどによるMUC5AC発現がEGF受容体を介していることを示し、EGF受容体の経路は杯細胞増生において中心的な経路であることを報告した<sup>20)</sup>。抗原感作喘息モデルやIL-13による杯細胞異形成では、杯細胞に一致してEGF受容体の発現が認められ、また選択的EGF受容体阻害薬を処理すると、杯細胞異形成が阻害される。また、タバコ煙による曝露においてもEGF受容体の発現亢進が起これ、その結果MUC5ACの発現が亢進する。COPDにおいて杯細胞過形成が認められるが、oxidantや好中球エラスターゼを介したEGF受容体経路の亢進が関係している。

また、気管支拡張症などではグラム陰性桿菌感染症、特に緑膿菌感染が粘液産生に関わっているが、緑膿菌の培養上清がEGF受容体の活性化をもたらすこと、またその後の経路としてMAPキナーゼやNF- $\kappa$ Bの関与が証明されている<sup>21)</sup>。

以上のように、EGF受容体は粘液産生において中心的役割を果たしていることから、その阻害薬が過分泌治療のターゲットとなる可能性がある。EGF受容体阻害薬のうち、ゲフィチニブ(イレッサ®)が現在、肺癌治療に用いられている。特にClara細胞を発生母地とする肺胞上皮癌などでEGF受容体阻害薬が著効し、喀痰量の減少が臨床的に観察される。マウスの杯細胞異形成はClara細胞から由来することが知られており、杯細胞化と癌化との共通の経路としてEGF受容体の役割が注目される。

## おわりに

最近の分子生物学の進歩により、気道分泌に関する新しい知見が次々に明らかになってきている。去痰薬だけではなく、今後、これらの基礎研究を背景にした気道分泌亢進に対する新しい治療の展開を期待したい。

## 文 献

- 1) 玉置 淳：気道分泌の調節機構と病態生理。日呼吸会誌 **36**: 217-223, 1998
- 2) Gedler SJ, Spicer AP: Epithelial mucin gene. *Annu Rev Physiol* **47**: 607-634, 1995
- 3) 近藤光子, 玉置 淳：イオンチャネル。「呼吸器疾患の分子生物学」(川上義和, 谷口直之, 木田厚瑞編), pp187-191, 医学書院, 東京 (1998)
- 4) Widdicombe JH: Ion and fluid transport by airway epithelium. *In* Airway Secretion, Lung Biology in Health and Disease 72 (Takishima T, Shimura S eds) pp399-431, Marcel Dekker, New York (1994)
- 5) Rose MC, Nickola TJ, Voynow JA: Airway mucus obstruction: mucin glycoproteins, MUC gene regulation and goblet cell hyperplasia. *Am J Respir Cell Mol Biol* **25**: 533-537, 2001
- 6) Fahy JV: Remodeling of the airway epithelium in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **164** (10 Pt 2): S46-S51, 2001
- 7) Shimra S, Takishima T: Airway submucosal secretion. *In* Airway Secretion, Lung Biology in Health and Disease 72 (Takishima T, Shimura S eds) pp325-398, Marcel Dekker, New York (1994)
- 8) 近藤光子：気管支漏 (ブロンコレア)。「慢性咳嗽を診る」(藤村政樹編) pp172-181, 医薬ジャーナル社, 東京 (2002)
- 9) 長岡 滋：新略痰学。ライフサイエンス出版, 東京 (1994)
- 10) Poole PJ, Black PN: Mucolytic agents for chronic bronchiectasis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD 001287, 2000
- 11) Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M et al: Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* **157** (6 Pt 1): 1829-1832, 1998
- 12) Tamaoki J, Chiyotani A, Kobayashi K et al: Effect of inhaled indomethacin on bronchorrhea in patients with chronic bronchitis, diffuse panbronchiolitis or bronchiectasis. *Am Rev Respir Dis* **145**: 548-552, 1992
- 13) Perez-Vilar J, Sheehan JK, Randell SH: Making more MUCS. *Am J Respir Cell Mol Biol* **28**: 267-270, 2003
- 14) Kondo M, Tamaoki J, Takeyama K et al: Interleukin-13 induces goblet cell differentiation in primary cell culture from guinea pig tracheal epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* **27**: 536-541, 2002
- 15) Danahay H, Atherton H, Jones G et al: Interleukin-13 induces a hypersecretory ion transport phenotype in human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **282**: L226-L236, 2002
- 16) Shim JJ, Dabbagh K, Takeyama K et al: Suplatast tosylate inhibits goblet-cell metaplasia of airway epithelium in sensitized mice. *J Allergy Clin Immunol* **105**: 739-745, 2000
- 17) Nakanishi A, Morita S, Iwashita H et al: Role of gob-5 in mucus overproduction and airway hyperresponsiveness in asthma. *Proc Natl Acad Sci USA* **98**: 5175-5180, 2001
- 18) Hoshino M, Morita S, Iwashita H et al: Increased expression of the human  $\text{Ca}^{2+}$ -activated Cl-channel 1 (CaCC1) gene in the asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* **165**: 1132-1136, 2002
- 19) Zhou Y, Dong Q, Louahed J et al: Characterization of a calcium-activated chloride channel as a shared target of Th2 cytokine pathways and its potential involvement in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* **25**: 486-491, 2001
- 20) Takeyama K, Dabbagh K, Lee HM et al: Epidermal growth factor system regulates mucin production in airways. *Proc Natl Acad Sci USA* **96**: 3081-3086, 1999
- 21) Kohri K, Ueki IF, Shim JJ et al: *Pseudomonas aeruginosa* induces MUC5AC production via epidermal growth factor receptor. *Eur Respir J* **20** (5): 1263-1270, 2002